MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Fabrazyme®

Agalsidase bêta
(α-galactosidase A humaine recombinante)

Poudre lyophilisée
5 mg et 35 mg

Traitement enzymatique substitutif

Genzyme Canada Inc.
800-2700 Boulevard Matheson Est, Tour Ouest
Mississauga ON L4W 4V9
www.genzyme.ca

Date d'approbation :
05 novembre 2014

Date d'approbation :
Numéro de contrôle : 131220
Fabrazyme® est une marque commerciale déposée de Genzyme Corporation.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION 16
SURDOSAGE 19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 19
STABILITÉ ET CONSERVATION 23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 23

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 25
ESSAIS CLINIQUES 27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 35
TOXICOLOGIE 36
RÉFÉRENCES 36

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 38

FABRAZYME®

Agalsidase bêta
α-galactosidase A humaine recombinante

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour reconstitution et perfusion intraveineuse 5 mg 35 mg	Il n'y a pas d'excipient d'importance clinique. Voir la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

DESCRIPTION

Fabrazyme® (agalsidase bêta) est une enzyme recombinante destinée à se substituer à l'enzyme humaine α-galactosidase A. Ses caractéristiques (masse moléculaire, pH optimum et isoélectrofocalisation [IEF]) sont en corrélation avec le peu de données disponibles sur l'enzyme isolée dans le plasma, le placenta, le foie et la rate d'origine humaine. L'α-galactosidase A catalyse l'hydrolyse du globotriaosylcéramide (GL-3) et d'autres glycosphingolipides neutres, comme le galabiosylcéramide et les substances du groupe sanguin B, en galactose et en céramide dihexoside. L'accumulation de glycosphingolipides non dégradés constitue le principal processus pathologique en cause dans la maladie de Fabry.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Fabrazyme® (agalsidase bêta) est indiqué à titre de traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de maladie de Fabry. Fabrazyme® abaisse les concentrations de globotriaosylcéramide (GL-3) dans l'endothélium vasculaire et ralentit l'évolution clinique de la maladie de Fabry dont témoignent les manifestations rénales, cardiaques et vasculaires cérébrales (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**).

Enfants (≥ 8 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont été démontrées chez des patients atteints de la maladie de Fabry âgés d'au moins 8 ans. L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 8 ans (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants et ESSAIS CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

L'administration de Fabrazyme® (agalsidase bêta) est contre-indiquée en cas de réaction anaphylactique manifeste à l'agalsidase bêta ou à l'un de ses excipients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Comme c'est le cas avec toute substance protéique intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergiques ont été observées chez des patients recevant des perfusions de Fabrazyme®, y compris des réactions anaphylactiques ou pseudo-anaphylactiques [voir Anaphylaxie et réactions allergiques, Réactions à la perfusion et Immunogénicité et réintroduction].

De façon générale, durant la période de traitement à double insu de l'étude comparative avec placebo, 23 des 48 patients (47,9 %) du groupe traité avec Fabrazyme® (agalsidase bêta), par rapport à 8 des 29 patients (27,6 %) du groupe sous placebo, ont connu un allongement de l'intervalle QT/QTc (défini comme un intervalle QTc supérieur à 450 ms) dont la lecture a été centralisée, à tous moments de l'étude, y compris avant la prise du traitement. Parmi les patients dont l'intervalle QT/QTc était supérieur à 450 ms, 7 des 23 patients (30 %) du groupe Fabrazyme®, par rapport à 1 des 8 patients (13 %) du groupe sous placebo, présentaient une augmentation de l'intervalle QTc supérieure ou égale à 60 ms par rapport à la période avant traitement.

Anaphylaxie et réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques potentiellement létales et des réactions allergiques sévères ont été observées chez les patients pendant la perfusion de Fabrazyme®. Les réactions étaient notamment l'angiœdème localisé (y compris le gonflement du visage, de la bouche et de la gorge), le bronchospasme, l'hypotension, l'urticaire généralisé, la dysphagie, l'exanthème, la dyspnée, les bouffées vasomotrices, la gêne thoracique, le prurit et la congestion nasale. Les

interventions entreprises étaient notamment la réanimation cardio-respiratoire, l'apport d'oxygène, les fluides IV, l'hospitalisation et le traitement par inhalation d'agonistes bêta-adrénergiques, l'administration d'adrénaline et de corticostéroïdes IV.

En cas de réaction anaphylactique ou allergique sévère, cesser immédiatement l'administration de Fabrazyme® et instaurer le traitement d'urgence nécessaire. En raison du risque de réactions allergiques sévères, des mesures de soutien médical adéquates doivent pouvoir être rapidement mises en place lorsqu'on administre Fabrazyme®.

Les risques et les bénéfices de la reprise de l'administration de Fabrazyme® suite à une réaction anaphylactique ou allergique sévère doivent être évalués. S'il est décidé d'administrer de nouveau le produit, il convient de procéder avec des précautions extrêmes et de prévoir des mesures de soutien médical adéquates pouvant être rapidement mises en place (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité et réintroduction** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Réactions à la perfusion

Les patients souffrant de la maladie de Fabry à un stade avancé peuvent présenter une altération de leur fonction cardiaque, susceptible de les prédisposer à un risque plus élevé de complications sévères en raison de réactions à la perfusion. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant l'administration de Fabrazyme®.

La plupart des patients atteints de la maladie de Fabry ne présentent aucune activité décelable de l'α-galactosidase A. On s'attend donc à ce que la majorité d'entre eux développent des anticorps IgG (séroconversion) au fil du traitement. Les patients possédant des anticorps contre Fabrazyme® courent un risque plus grand de réactions liées à la perfusion (RLP). Il s'est écoulé en moyenne moins de 3 mois entre la première perfusion de Fabrazyme® et la séroconversion. Le pourcentage de patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion a culminé rapidement après l'instauration du traitement, parallèlement à la séroconversion (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité et réintroduction** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Durant les essais cliniques, les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients traités par Fabrazyme® ont été les réactions liées à la perfusion, qui comprenaient les frissons, la fièvre (pyrexie, hausse de la température corporelle, hyperthermie), la sensation de changement de température (sensation de froid ou de chaleur), l'hypertension (hausse de la tension artérielle), les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices, la paresthésie (sensation de brûlure), la fatigue (léthargie, malaise, asthénie), la douleur (dans les extrémités), les céphalées, la douleur thoracique (malaise dans la poitrine) et le prurit (généralisé). La majorité de ces réactions ont été jugées d'intensité légère à modérée.

La survenue de réactions au point de perfusion et de complications liées au cathétérisme (douleur, infiltration du site IV, saignements et infection) ne serait pas surprenante étant donné la voie d'administration employée.

L'administration d'antipyrétiques est recommandée avant la perfusion à titre de mesure préventive. Quel que soit le traitement préalable, la réduction de la vitesse de perfusion, l'interruption momentanée de cette dernière et l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes ont permis de remédier avec succès aux effets indésirables liés à la perfusion et d'atténuer les symptômes. Des réactions associées à la perfusion ont été observées chez certains patients qui avaient préalablement reçu des antipyrétiques, des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes oraux. Si leur fréquence diminue au fil du traitement, de telles réactions demeurent possibles même après l'emploi prolongé de Fabrazyme®.

La vitesse de perfusion intraveineuse initiale ne devrait pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/h). Elle peut être réduite en cas de réactions liées à la perfusion, puis augmentée graduellement par paliers de 0,05 à 0,08 mg/min (3 à 5 mg/h) à chaque nouvelle perfusion, une fois la tolérance du patient bien établie. Pour les patients dont le poids est inférieur à 30 kg, la vitesse de perfusion maximale doit rester de 0,25 mg/min (15 mg/h). Pour les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la durée d'administration ne doit pas être inférieure à 1,5 heures (en fonction de la tolérance de chaque patient).

Immunogénicité et réintroduction

La plupart des patients développent des anticorps IgG contre Fabrazyme® (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique**). Chez les enfants, la séroconversion IgG était associée à un allongement de la demi-vie du Fabrazyme®, un phénomène rarement observé chez les adultes (voir la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**). Une cause possible de cet allongement pourrait être liée à la capacité qu'ont les anticorps d'agir comme des « transporteurs » pour leurs antigènes. Environ 4 % des patients traités avec Fabrazyme® dans le cadre des essais cliniques ont développé des anticorps spécifiques de Fabrazyme® ou réagissent aux tests cutanés. Les médecins doivent envisager le dépistage des IgE (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et analyses de laboratoire**) en cas de suspicion de réactions allergiques, et évaluer les risques et les bénéfices de la poursuite du traitement chez les patients porteurs d'IgE anti-Fabrazyme®. Un test cutané peut être envisagé à la lumière des symptômes que présente le patient.

Les patients ayant obtenu un résultat positif au test cutané de Fabrazyme® ou au test de dépistage des anticorps IgE spécifiques de Fabrazyme® ont bénéficié d'une réintroduction de Fabrazyme® selon un protocole de réintroduction (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**). Deux des six patients de l'étude ouverte de réintroduction (AGAL-019-01) ont interrompu prématurément le

traitement avec Fabrazyme® en raison de réactions récurrentes à la perfusion. Suite à un retrait volontaire de l'étude, l'un de ces patients a été mis sous traitement avec une forme de Fabrazyme® disponible à la vente. Quatre réactions graves à la perfusion sont survenues chez trois patients, pendant les perfusions de Fabrazyme® : bronchospasme, urticaire, hypotension et formation d'anticorps spécifiques au Fabrazyme®. D'autres réactions liées aux perfusions ont été observées chez plusieurs patients pendant l'étude : frissons, hypertension, nausées, vomissements et prurit. Chez ces patients, la réintroduction doit être conduite sous surveillance directe par des personnes qualifiées disposant de mesures de soutien médical pouvant être rapidement mises en place.

On peut réintroduire Fabrazyme®, et ce, avec succès, chez des patients ayant obtenu un résultat positif au test cutané ou au test de dépistage des anticorps IgE contre Fabrazyme®. La dose initiale de réintroduction doit alors être faible et administrée à une vitesse moindre, par exemple la moitié de la dose thérapeutique (0,5 mg/kg) à 1/25^{e} de la vitesse de perfusion initiale standard recommandée (0,01 mg/min). Une fois la tolérabilité de la perfusion établie, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à atteindre la dose recommandée (1,0 mg/kg) et d'accroître graduellement la vitesse de perfusion (en la doublant toutes les 30 minutes jusqu'à la vitesse maximale de 0,25 mg/min), suivant la tolérance du patient.

Lors de la réintroduction de Fabrazyme®, prendre des précautions particulières avec les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou de cardiopathie ischémique sévère qui nécessitent l'administration de bêta-bloquants, car ces patients n'ont pas participé à l'essai.

Populations particulières

Le Registre de la maladie de Fabry, parrainé par Genzyme Corporation, est une base de données observationnelle sur l'évolution naturelle de la maladie et le devenir des patients qui en sont atteints. Tous les médecins appelés à traiter des patients atteints de la maladie de Fabry peuvent l'alimenter. Ils sont d'ailleurs encouragés à collaborer, à partager leurs observations, à formuler des hypothèses aux fins de vérification, et à participer à la collecte de données en vue d'apprécier et d'orienter les interventions thérapeutiques à venir.

Les principaux objectifs du registre sont les suivants :

- Mieux faire comprendre la variabilité, l'évolution naturelle et la progression de la maladie de Fabry, notamment chez les femmes hétérozygotes.
- Aider la communauté médicale intéressée par la maladie de Fabry à formuler des recommandations quant au suivi des patients et à produire des rapports sur le devenir de ceux-ci afin d'optimiser les soins.
- Caractériser et décrire dans son ensemble la population touchée par la maladie de Fabry.
- Évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de Fabrazyme®.

Pour obtenir une description plus détaillée du registre de la maladie de Fabry, veuillez consulter le protocole qui le régit ou communiquer avec l'équipe responsable au 1-800-745-4447 ou encore visitez le site www.LSDregistry.net.

Femmes enceintes :
Des études de reproduction ont été réalisées chez des rats à des doses quotidiennes pouvant dépasser jusqu'à 30 fois la dose recommandée chez l'être humain. Selon ces études, rien n'indique que Fabrazyme® nuit à la fertilité ou cause quelque préjudice que ce soit au fœtus. Toutefois, comme aucun essai clinique n'a été mené chez des femmes enceintes atteintes de la maladie de Fabry et qu'il n'existe pas d'autres données cliniques attestant l'innocuité du produit durant la grossesse, la prudence est de mise si Fabrazyme® doit être administré durant cette période.

Femmes qui allaitent :
On ne sait pas si Fabrazyme® passe dans le lait maternel. Cela dit, comme aucun essai clinique n'a été mené chez des femmes atteintes de la maladie de Fabry qui allaitaient et qu'il n'existe pas d'autres données cliniques attestant l'innocuité du produit dans un tel contexte, l'emploi de Fabrazyme® durant l'allaitement doit se faire avec circonspection.

Enfants (≥ 8 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 8 ans. L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont été évaluées au cours d'une étude ouverte (AGAL-016-01) portant sur 16 enfants atteints de la maladie de Fabry et âgés de 8 à 16 ans au moment du premier traitement. Le profil d'innocuité correspondait à celui obtenu chez les adultes (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont été démontrées chez les enfants atteints de la maladie de Fabry et âgés de 8 ans ou plus.

Personnes âgées :
Le nombre de participants aux études cliniques sur Fabrazyme® âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse de ces patients au traitement était différente de celle des sujets plus jeunes.

Surveillance et analyses de laboratoire

Il n'existe, sur le marché, aucun test de dépistage des anticorps contre Fabrazyme®. On suggère de surveiller périodiquement les patients pour détecter la formation d'anticorps IgG. Si un tel test est justifié, communiquez avec le représentant Genzyme de votre région ou avec la société Genzyme au 1-800-589-6215.

Effets sur l'aptitude à conduire ou à manipuler des engins lourds

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'aptitude à conduire ou utiliser des engins lourds lors de la prise de Fabrazyme®.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment relativement au produit avaient trait à la perfusion et comprenaient la fièvre (pyrexie, hausse de la température corporelle, hyperthermie), la sensation de changement de température (sensation de froid ou de chaleur), l'hypertension (hausse de la pression artérielle), les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices (bouffées de chaleur), la paresthésie (sensation de brûlure), la fatigue (léthargie, malaise, asthénie), la douleur (dans les extrémités), les céphalées, la douleur thoracique (malaise dans la poitrine) et le prurit (généralisé).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ayant nécessité une intervention (interruption ou abandon de Fabrazyme® [agalsidase bêta]), une hospitalisation ou l'instauration d'un traitement médicamenteux étaient aussi liées à la perfusion et comprenaient l'urticaire, la fièvre, les frissons, la tachycardie, l'oppression thoracique et/ou la sensation de constriction du pharynx, l'hypertension/hypotension (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Réactions à la perfusion**). La plupart des patients développent des anticorps IgG contre Fabrazyme® (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions à la perfusion**). Certains développent des anticorps IgE spécifiques de Fabrazyme® ou réagissent au test cutané (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Immunogénicité et réintroduction**).

La réduction de la vitesse de perfusion et l'administration préalable ou concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et de corticostéroïdes comptent au nombre des pratiques médicales usuelles ayant permis de remédier avec succès aux effets indésirables associés à Fabrazyme®.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Administré en perfusion, Fabrazyme® (agalsidase bêta) a été généralement bien toléré durant les essais cliniques.

Les données répertoriées ci-dessous concernent l'exposition de 80 patients âgés de 16 à 61 ans à une dose de 1,0 mg/kg de Fabrazyme®, administrée toutes les deux semaines, au cours de deux essais cliniques séparés, contrôlés par placebo et menés à double insu après répartition aléatoire (AGAL-1-002-98 et AGAL-008-00) pendant des périodes de 1 à 35 mois (15,5 mois en moyenne). Le Tableau 1 énumère les effets indésirables consécutifs au traitement (quel que soit le lien), survenus pendant les périodes de traitement à double insu des essais comparatifs avec placebo. Les effets indésirables signalés sont classés selon la terminologie MedDRA par classes de système-organe et par terme préférentiel.

Tableau 1
Résumé des effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients traités avec Fabrazyme® lors des études à double insu contrôlées par placebo après répartition aléatoire AGAL-1-002-98 et AGAL-008-00

Classe de système-organe MedDRA/ Terme préférentiel	**Fabrazyme® n=80 (%)**	**Placebo n=60 (%)**
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	11 (14)	8 (13)
Affections cardiaques		
Tachycardie	4 (5)	2 (3)
Épaississement de la paroi ventriculaire	4 (5)	1 (2)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Hypoacousie	4 (5)	0
Acouphène	6 (8)	2 (3)
Affections gastro-intestinales		
Inconfort gastrique	5 (6)	1 (2)
Maux de dents	5 (6)	2 (3)
Vomissements	19 (24)	14 (23)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Effet indésirable	8 (10)	3 (5)
Gêne thoracique	4 (5)	1 (2)
Frissons	34 (43)	8 (13)
Fatigue	20 (25)	10 (17)
Sensation de froid	8 (10)	1 (2)

Œdème périphérique	17 (21)	4 (7)
Douleur	13 (16)	8 (13)
Pyrexie	29 (36)	12 (20)
Infections et infestations		
Bronchite	6 (8)	3 (5)
Infection fongique	4 (5)	0
Infection des voies aériennes inférieures	9 (11)	1 (2)
Rhinopharyngite	22 (28)	9 (15)
Pharyngite	5 (6)	1 (2)
Sinusite	7 (9)	2 (3)
Infection des voies aériennes supérieures	15 (19)	6 (10)
Infection virale	4 (5)	0
Infection virale des voies aériennes supérieures	5 (6)	1 (2)
Blessure, intoxication et complications liées au protocole		
Excoriation	7 (9)	1 (2)
Chute	5 (6)	2 (3)
Hémorragie consécutive à une intervention requise par le protocole	4 (5)	1 (2)
Douleur lors d'une intervention requise par le protocole	20 (25)	12 (20)
Investigations		
Diminution du taux de bicarbonate sanguin	7 (9)	4 (7)
Augmentation de la créatininémie	7 (9)	3 (5)
Augmentation de la tension artérielle	8 (10)	2 (3)
Élévation de la température corporelle	5 (6)	1 (2)
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleur dorsale	13 (16)	6 (10)
Spasmes musculaires	4 (5)	1 (2)
Myalgie	6 (8)	2 (3)
Douleur dans le cou	4 (5)	1 (2)
Douleur dans les extrémités	15 (19)	5 (8)
Affections du système nerveux		
Sensation de brûlure	5 (6)	0
Vertiges	17 (21)	6 (10)
Céphalées	31 (39)	17 (28)
Hypoesthésie	7 (9)	5 (8)
Paresthésie	25 (31)	11 (18)
Affections psychiatriques		
Anxiété	6 (8)	3 (5)
Dépression	5 (6)	1 (2)
Insomnie	7 (9)	4 (7)
Affections rénales et urinaires		
Protéinurie	4 (5)	2 (3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	26 (33)	15 (25)
Dyspnée	6 (8)	1 (2)
Congestion nasale	15 (19)	9 (15)

Douleur laryngo-pharyngée	13 (16)	9 (15)
Congestion des voies aériennes	6 (8)	1 (2)
Respiration sifflante	5 (6)	0
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Dermatite de contact	4 (5)	1 (2)
Prurit	6 (8)	3 (5)
Exanthème	8 (10)	5 (8)
Affections vasculaires		
Hypertension	4 (5)	2 (3)

Durant les études cliniques avec Fabrazyme® (AGAL-1-002-98, AGAL-005-99, AGAL-007-99 et AGAL-008-00), les effets indésirables rapportés et considérés par les investigateurs comme étant liés au médicament et survenus à une fréquence inférieure à 5 % ont été les suivants : anémie, éosinophilie, leucopénie, insuffisance de la valve aortique, arythmie, bradycardie/bradycardie sinusale, bloc de branche droit, arrêt cardiaque, valvulopathie, dilatation auriculaire, dilatation ventriculaire, insuffisance valvulaire, insuffisance de la valve mitrale, sclérose de la valve mitrale, palpitations, insuffisance de la valve pulmonaire, extrasystoles supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires, œdème auriculaire, gêne dans l'oreille, douleur de l'oreille, acouphènes, vertiges, diplopie, prurit oculaire, augmentation de la production de larmes, cécité de nuit, hyperémie oculaire, vision floue, diminution de l'acuité visuelle, troubles visuels, inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, dyspepsie, dysphagie, gingivite, hypoesthésie buccale, inconfort gastrique, asthénie, douleur axillaire, complication liée au cathéter, inconfort, douleur thoracique, œdème du visage/gonflement du visage, sensation de chaleur et de froid, troubles ambulatoires, hyperthermie, maladie pseudogrippale, douleur au point de perfusion, réaction au point de perfusion, thrombose au point de perfusion, malaise, œdème, douleur, soif, allergie saisonnière, gastro-entérite, infection gingivale, infection, rhinopharyngite, rhinite, infection dentaire, excoriation, chute, lacérations, nausées suite à une intervention requise par le protocole, élévation de l'alanine aminotransférase, albuminurie, augmentation du taux de phosphatases alcalines sanguines, diminution de la pression artérielle, anomalies à l'imagerie cardiaque, diminution du débit cardiaque, diminution de l'élimination rénale de la créatinine, augmentation de la cystatine C, diminution de la fraction d'éjection, segment PR raccourci à l'électrocardiogramme, segment ST anormal à l'électrocardiogramme, onde T anormale à l'électrocardiogramme, diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, augmentation de la pression intraoculaire, protéinurie, augmentation de la pression systolique dans le ventricule droit, test cutané positif, hypocalcémie, arthralgie, douleur dorsale, douleur de la paroi thoracique, douleur des flancs, douleurs dans l'aine, raideur articulaire, spasmes musculaires, tension musculaire, douleur des muscles thoraciques, douleur musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, myalgie, douleur de la mâchoire, douleur de l'épaule, troubles de l'équilibre, sensation de brûlure, accident vasculaire cérébral (AVC), dyskinésie, hyperesthésie, hypoesthésie, AVC ischémique, léthargie, migraine, céphalées dues à la sinusite, syncope, syncope vasovagale, tremblements, agitation, anxiété, état confusionnel, dépression,

hallucinations visuelles, hématurie, protéinurie, insuffisance rénale, atteinte rénale, hyperplasie bénigne de la prostate, dysménorrhée, dysfonctionnement érectile, bronchospasme, toux, aggravation de la dyspnée, douleur laryngo-pharyngée, toux productive, œdème pulmonaire, détresse respiratoire, rhinorrhée, bruits respiratoires, tachypnée, sensation de constriction du pharynx, congestion des voies aériennes supérieures, respiration sifflante, acné, œdème angioneurotique, eczéma, érythème, livedo reticularis, prurit généralisé, exanthème, exanthème érythémateux, exanthème maculopapuleux, exanthème prurigineux, décoloration cutanée, inconfort cutané, bouffées vasomotrices, hypotension, hypotension orthostatique, pâleur, refroidissement des extrémités, accès veineux difficile et vasospasme.

De façon générale, durant la période de traitement à double insu de l'étude comparative avec placebo, 23 des 48 patients (47,9 %) du groupe traité avec Fabrazyme®, par rapport à 8 des 29 patients (27,6 %) du groupe sous placebo, ont connu un allongement de l'intervalle QT/QTc (défini comme un intervalle QTc supérieur à 450 ms) dont la lecture a été centralisée, à tous moments de l'étude, y compris avant la prise du traitement. Parmi les patients dont l'intervalle QT/QTc était supérieur à 450 ms, 7 des 23 patients (30 %) du groupe Fabrazyme®, par rapport à 1 des 8 patients (13 %) du groupe sous placebo, présentaient une augmentation de l'intervalle QTc supérieure ou égale à 60 ms par rapport à la période avant traitement.

Durant l'étude comparative avec placebo menée à double insu (AGAL-1-002-98), l'étude complémentaire ouverte (AGAL-005-99), l'étude comparative avec placebo menée à double insu (AGAL-008-00) et l'étude ouverte conduite au Japon (AGAL-007-99), les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été les réactions liées à la perfusion, qui comprenaient les frissons, la fièvre (pyrexie, hausse de la température corporelle, hyperthermie), la sensation de changement de température (sensation de froid ou de chaleur), l'hypertension (hausse de la tension artérielle), les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices, la paresthésie (sensation de brûlure), la fatigue (léthargie, malaise, asthénie), la douleur (dans les extrémités), les céphalées, la douleur thoracique (malaise dans la poitrine) et le prurit (généralisé).

La majorité des réactions liées à la perfusion seraient attribuables à la formation d'anticorps IgG et/ou à l'activation du complément. Dans les études cliniques, 95 des 121 patients adultes (79 %) et 11 des 16 enfants (69 %) (106 sur 137 patients, 77 % de tous les patients) traités avec Fabrazyme® ont développé des anticorps IgG contre Fabrazyme®, généralement au cours des 3 premiers mois d'exposition. Parmi les 14 patientes exposées au Fabrazyme® pendant les études cliniques (2 dans l'étude comparative avec placebo menée à double insu [AGAL-1-002-98] et dans l'étude complémentaire ouverte [AGAL-005-99], 10 dans l'étude comparative avec placebo menée à double insu [AGAL-008-00] et 2 dans l'étude chez l'enfant [AGAL-016-01]), six patientes adultes ont développé des anticorps IgG contre le Fabrazyme®. Rien n'indique que la séroconversion IgG a eu une influence quelconque sur l'efficacité de Fabrazyme®.

Aucune réaction anaphylactique n'est survenue. Seul un faible nombre de patients a présenté des réactions évocatrices d'une hypersensibilité immédiate (type 1). La réduction de la vitesse de

perfusion et l'administration préalable ou concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et de corticostéroïdes comptent au nombre des pratiques médicales usuelles ayant permis de remédier avec succès aux effets indésirables liés à la perfusion.

Des tests de dépistage des IgE ont été menés chez 60 des 165 patients traités avec Fabrazyme® pendant les essais cliniques, en raison de la survenue de réactions évocatrices d'une hypersensibilité de type 1. Un résultat positif au test cutané ou au test de dépistage des anticorps IgE spécifiques de Fabrazyme® a été obtenu chez 4 % de l'ensemble des patients traités et 12 % des patients testés (voir les rubriques **ESSAIS CLINIQUES, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité et réintroduction**, et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Le profil d'innocuité de Fabrazyme® a été évalué au cours d'une étude ouverte (AGAL-016-01) chez des enfants atteints de la maladie de Fabry et âgés de 8 à 16 ans. Quinze des 16 patients (94 %) ont rencontré un effet indésirable consécutif au traitement et les EI les plus fréquents étaient les céphalées (56 %), la douleur abdominale (56 %), la pharyngite (56 %), la fièvre (50 %), les nausées (50 %), les vomissements (44 %), la douleur (38 %), la rhinite (38 %) et la diarrhée (31 %). Six des 16 patients (38 %) ont été victimes de réactions liées aux perfusions, dont les plus fréquentes étaient les frissons (19 %), les céphalées (19 %), les nausées (19 %), la fièvre (13 %) et la sensation de changement de température (sensation de chaleur et/ou de froid) (13 %). La majorité des réactions liées aux perfusions étaient d'intensité légère à modérée et leur prise en charge a consisté à adapter la vitesse de perfusion ou à administrer un traitement médicamenteux. Aucun autre souci d'innocuité n'a été identifié et le profil d'innocuité et d'efficacité général du traitement avec Fabrazyme® chez l'enfant s'est avéré correspondre aux observations faites chez l'adulte.

Réactions indésirables après commercialisation du médicament

En plus des réactions indésirables rapportées dans la rubrique Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées lors de l'utilisation de Fabrazyme®, après sa commercialisation : arthralgie, asthénie, érythème, hyperhidrose, réaction au point de perfusion, augmentation de la production de larmes, lymphadénopathie, hypoesthésie orale, palpitations, sensation de chaleur et de froid, malaise, douleur musculo-squelettique, œdème, rhinite, rhinorrhée et diminution de la saturation en oxygène / hypoxie. Une réaction au point de perfusion a été constatée, de manière non surprenante étant donné la voie d'administration. Un patient a signalé un épisode de vascularite leucocytoclasique.

Un petit nombre de patients a rencontré des réactions sévères liées à la perfusion, dont certaines étaient considérées comme potentiellement létales, y compris l'anaphylaxie. Les réactions étaient notamment des épisodes d'angiœdème localisé (dont œdème auriculaire, gonflement de l'œil,

dysphagie, gonflement des lèvres, œdème, œdème pharyngé, gonflement du visage et gonflement de la langue), urticaire généralisé, bronchospasme et hypotension (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions à la perfusion** et **Anaphylaxie et réactions allergiques**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament : Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. Aucune étude de biotransformation *in vitro* n'a été menée. Comme Fabrazyme® (agalsidase bêta) est une protéine en soi, il est peu probable qu'il interagisse avec des médicaments sous l'influence du cytochrome P450. Ne pas administrer Fabrazyme® avec de la chloroquine, de l'amiodarone, du benoquin ou de la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intra-cellulaire de l'a-galactosidase.

Interactions médicament-aliment : Les interactions avec les aliments et les boissons sont peu probables. Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale : Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire : Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Néphropathie : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.
- Hépatopathie : Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Posologie recommandée et réglage posologique

La posologie recommandée de Fabrazyme® (agalsidase bêta) s'établit à 1,0 mg/kg de poids corporel, en perfusion intraveineuse, toutes les 2 semaines.

La vitesse de perfusion initiale ne devrait pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/h). Elle peut être réduite en cas de réactions indésirables liées à la perfusion, puis augmentée graduellement par paliers de 0,05 à 0,08 mg/min (3 à 5 mg/h) à chaque nouvelle perfusion, une fois la tolérance du patient bien établie. Pour les patients dont le poids est inférieur à 30 kg, la vitesse de perfusion maximale doit rester de 0,25 mg/min (15 mg/h). Pour les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la durée d'administration ne doit pas être inférieure à 1,5 heures (en fonction de la tolérance de chaque patient).

Un traitement préalable par un antipyrétique et/ou un antihistaminique a été instauré dans le cadre des essais cliniques pour contrer les réactions isolées ou récurrentes d'intensité légère à modérée liées à la perfusion. Un antihistaminique, un antipyrétique et/ou un corticostéroïde ont été préalablement administrés pour traiter les réactions graves isolées ou les réactions récurrentes d'intensité modérée ou grave liées à la perfusion. Le choix du médicament administré avant le traitement et la dose de ce dernier doivent être fonction de l'âge et du poids de patient ainsi que de la gravité de la réaction. L'administration doit se faire au moment opportun, compte tenu du délai d'action du médicament choisi. Une diminution de la vitesse de perfusion devrait également être prise en considération. Si la perfusion se déroule sans incident, on peut envisager d'en augmenter la vitesse graduellement et de réduire la prémédication.

On peut réintroduire Fabrazyme®, et ce, avec succès, chez des patients ayant obtenu un résultat positif au test cutané ou au test de dépistage des anticorps IgE contre Fabrazyme®. La dose initiale de réintroduction doit alors être faible et administrée à une vitesse moindre, par exemple la moitié de la dose thérapeutique (0,5 mg/kg) à 1/25^{e} de la vitesse de perfusion initiale standard recommandée (0,01 mg/min). Une fois la tolérabilité de la perfusion établie, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à atteindre la dose recommandée (1,0 mg/kg) et d'accroître graduellement la vitesse de perfusion (en la doublant toutes les 30 minutes jusqu'à la vitesse maximale de 0,25 mg/min), suivant la tolérance du patient.

Administration

Mode d'emploi

Fabrazyme® ne contient aucun agent de conservation.

Les flacons sont à usage unique. Tout produit inutilisé doit être jeté. L'acheminement de ce produit ne doit pas se faire par un système de tubes pneumatiques.

Il faut éviter de trop agiter le produit. On ne doit pas utiliser d'aiguilles à filtre durant la préparation de la perfusion.

L'exposition prolongée de Fabrazyme® à l'interface air/liquide, que ce soit avec le temps ou pendant l'agitation, peut entraîner la formation de particules de protéines. Des études ont été réalisées sur la manipulation en conditions de stress et la formation forcée de particules, afin d'évaluer l'effet d'un filtre en ligne sur le produit pharmaceutique et la dose en présence de ces particules. Suite à l'ajout de Fabrazyme® dans des poches à perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9 % et à l'induction de particules, l'utilisation d'un filtre intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines a permis l'élimination des particules visibles sans perte détectable de protéine ou d'activité.

Matériel requis

Il est bon de disposer du matériel ci-après au moment de la reconstitution et de l'administration de Fabrazyme® :

- Fabrazyme® (flacons)
- Eau stérile pour injection, USP
- Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution saline ordinaire)
- Ruban
- Deux seringues pour la reconstitution et la dilution
- Deux aiguilles
- Filtre à particules intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines
- Nécessaire d'administration avec régulateur de débit ou pompe à perfusion et tubulure connexe
- Nécessaire d'administration intraveineuse
- Nécessaire en cas de réaction anaphylactique
- Angiocathéter
- Gants
- Tampons imbibés d'alcool
- Planchette

- Étiquette de médicament

Reconstitution et dilution (suivant une technique aseptique)

1. Avant la reconstitution, laisser reposer les flacons de Fabrazyme® et le diluant à la température ambiante une trentaine de minutes. Le nombre de flacons nécessaires est fonction du poids corporel du patient (en kg) et de la dose recommandée (1,0 mg/kg). Prélever le nombre approprié de flacons de telle sorte que le nombre total de milligrammes soit égal ou supérieur au poids corporel du patient en kilogrammes.

2. Reconstituer la solution contenue dans chaque flacon de 35 mg de Fabrazyme® en y injectant **lentement** 7,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, le long de la paroi intérieure et non directement sur le pain lyophilisé. Faire rouler et incliner délicatement le flacon. Ne pas retourner, faire tourner ni agiter le flacon. Chaque flacon donne une solution claire et incolore à 5,0 mg/mL (dose totale extractible de 35 mg [7,0 mL] par flacon).

Reconstituer la solution contenue dans chaque flacon de 5 mg de Fabrazyme® en y injectant **lentement** 1,1 mL d'eau stérile pour injection, USP, le long de la paroi intérieure et non directement sur le pain lyophilisé. Faire rouler et incliner délicatement le flacon. Ne pas retourner, faire tourner ni agiter le flacon. Chaque flacon donne une solution claire et incolore à 5,0 mg/mL (dose totale extractible de 5 mg [1,0 mL] par flacon).

3. Examiner la solution reconstituée à la recherche de particules ou d'une décoloration. Ne pas utiliser les flacons présentant de telles anomalies et en signaler le numéro de lot au pharmacien de l'hôpital.

4. Après la reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons, afin d'éviter la formation de particules.

5. Aspirer lentement la solution reconstituée dans chaque flacon et la diluer avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, de manière à obtenir un **volume total établit en fonction du poids du patient, selon les indications du Tableau 2 ci-dessous**. Pour minimiser l'interface air/liquide, purger l'air dans la poche à perfusion avant d'ajouter la solution de Fabrazyme® reconstituée. Veiller à injecter la solution reconstituée directement dans le chlorure de sodium et non pas dans l'air contenu à l'intérieur du sac pour perfusion. Des volumes de perfusion atteignant à peine 50 mL ont été utilisés lors d'un essai clinique. Jeter tout flacon de solution reconstituée non utilisé.

Tableau 2

Poids du patient (kg)	Volume total minimal
≤ 35	**50**
35,1 – 70	100
70,1 – 100	250

> 100	500

6. Retourner délicatement le sac pour perfusion afin de mélanger la solution, en évitant de le secouer et de l'agiter vigoureusement. Utiliser sans tarder.

7. Le même cathéter intraveineux ne peut servir à la fois à la perfusion de Fabrazyme® et d'autres produits.

8. La solution diluée devrait être filtrée durant l'administration au moyen d'un filtre intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de Fabrazyme® (agalsidase bêta) n'a été rapporté. Lors des essais cliniques, les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 3,0 mg/kg de poids corporel.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Dans la maladie de Fabry, le déficit en α-galactosidase A, une enzyme lysosomiale, entraîne l'accumulation progressive de glycosphingolipides, et surtout de GL-3, dans la plupart des tissus et des liquides de l'organisme. Cet excès de GL-3 est le principal processus morbide qui, en apparaissant précocement et en se poursuivant pendant des décennies, donne naissance à la cascade de manifestations à l'origine de la maladie.

L'accumulation de GL-3 dans les parois vasculaires provoque une sténose et une thrombose des artères et des artérioles. Cette perturbation de l'architecture vasculaire s'étend souvent aux capillaires, et a été mise en cause dans la survenue de la névrite périphérique, de l'angiokératome diffus de Fabry, de l'insuffisance rénale, de l'infarctus du myocarde et de l'infarctus cérébral. Les manifestations cliniques les plus importantes de la maladie de Fabry sont l'insuffisance rénale, la cardiomyopathie et les accidents vasculaires cérébraux, qui engendrent une morbidité chronique et la mort prématurée.

Fabrazyme® se veut un traitement enzymatique substitutif, c'est-à-dire une source exogène d'α-galactosidase A à l'intention des patients atteints de la maladie de Fabry. Cette enzyme humaine recombinante agit en tant que catalyseur de l'hydrolyse des glycosphingolipides, y compris le GL-3, dans les lysosomes de plusieurs types de cellule et de tissus.

Pharmacodynamique

L'instauration d'un traitement enzymatique substitutif se justifie par la restauration d'un niveau d'activité enzymatique suffisant pour hydrolyser le substrat accumulé. Après une perfusion intraveineuse, Fabrazyme® est rapidement éliminé de la circulation et il pénètre dans les cellules vasculaires endothéliales et parenchymateuses pour rejoindre les lysosomes, en toute probabilité par le biais des récepteurs du mannose-6 phosphate, du mannose et de l'asialoglycoprotéine. Au cours d'une étude contre placebo conduite chez des patients atteints de la maladie de Fabry ayant reçu une administration intraveineuse de 1 mg/kg de Fabrazyme® toutes les deux semaines pendant 20 semaines, une réduction du GL-3 a été observée dans l'endothélium capillaire (microvaisseaux) rénal, cardiaque et cutané par une évaluation histologique, et dans le plasma par un dosage ELISA.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique plasmatique de Fabrazyme® administré à raison de 0,3, de 1,0 et de 3,0 mg/kg chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry a fait l'objet d'une étude ouverte de détermination de dose (FB9702-01). L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC_{∞}) et la clairance n'ont pas augmenté proportionnellement à la dose, attestant par le fait même le profil pharmacocinétique non linéaire de l'enzyme (Tableau 3). Les propriétés pharmacocinétiques plasmatiques de Fabrazyme® ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique à double insu mené en Europe auprès de patients adultes atteints de la maladie de Fabry (AGAL-1-002-98). Les patients ont reçu 11 perfusions de Fabrazyme® à raison d'une perfusion tous les 14 jours. Pour plus de détails, consulter le Tableau 3 ci-dessous.

Les résultats obtenus chez les 15 enfants atteints de la maladie de Fabry (âgés de 8 à 16 ans et pesant de 27,1 à 64,9 kg) ayant reçu 1,0 mg/kg de Fabrazyme® tous les 14 jours dans le cadre de l'étude ouverte (AGAL-016-01), montrent que l'exposition au Fabrazyme® était environ 5 fois supérieure après la séroconversion IgG (**Tableau 3**), mais n'avait aucune influence patente sur l'élimination plasmatique du GL-3 (voir les **Figures 1, 2** et **3**) ni sur l'élimination cutanée. Chez les enfants, la séroconversion IgG était associée à un allongement de la demi-vie et des concentrations plasmatiques de Fabrazyme®, un phénomène rarement observé chez les adultes. Une cause possible de cet allongement pourrait être liée à la capacité qu'ont les anticorps d'agir comme des « transporteurs » pour leurs antigènes. La pharmacocinétique de Fabrazyme® ne dépendait pas du poids.

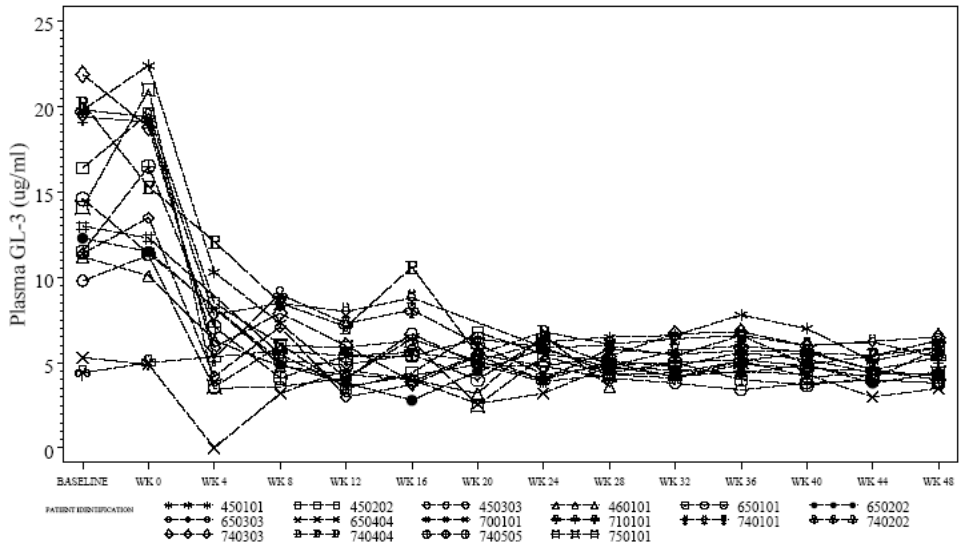
Les propriétés pharmacocinétiques de Fabrazyme® ont également été évaluées auprès de 13 patients atteints de la maladie de Fabry qui ont pris part à un essai clinique ouvert au Japon (AGAL-007-99). Les résultats de ces 2 derniers essais montrent que le profil pharmacocinétique de Fabrazyme® est sensiblement le même chez les malades de race blanche et ceux d'origine nipponne.

Tableau 3
Résumé des propriétés pharmacocinétiques de Fabrazyme®

Dose	Posologie	Durée moyenne de perfusion (min)	Titre d'anticorps sériques	Numéro de perfusion	N	$ASC_{(0-\infty)}$ µg min/mL	C_{max} µg/mL	Demi-vie min	CL mL/min/kg	Vss* mL/kg
Étude FB9702-01 : Étude ouverte chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry – même cohorte, poids : 56-88 kg										
0,3 mg/kg	tous les 14 jours×5	132	ND	1	3	79 ± 24	0,6 ± 0,2	92 ± 27	4,1 ± 1,2	225 ± 62
		128	ND	5	3	74 ± 30	0,6 ± 0,2	78 ± 67	4,6 ± 2,2	330 ± 231
1,0 mg/kg	tous les 14 jours×5	115	ND	1	3	496 ± 137	5,0 ± 1,1	67 ± 12	2,1 ± 0,7	112 ± 13
		120	ND	5	2	466 ± 382	4,74 ± 4,3	45 ± 3	3,2 ± 2,6	243 ± 236
3,0 mg/kg	tous les 14 jours×5	129	ND	1	2	4168 ± 1401	29,7 ± 14,6	102 ± 4	0,8 ± 0,3	81 ± 45
		300	ND	5	2	4327 ± 2074	19,8 ± 5,8	87 ± 21	0,8 ± 0,4	165 ± 80
Étude AGAL-1-002-98 : Étude comparative contre placebo, à double insu, chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry - même cohorte, poids : 50-81 kg										
1,0 mg/kg	tous les 14 jours×11	280	0-6400	1-3	11	649 ± 226	3,5 ± 1,6	89 ± 20	1,8 ± 0,8	120 ± 80
		280	0-51200	7	11	372 ± 223	2,1 ± 1,14	82 ± 25	4,9 ± 5,6	570 ± 710
		300	0-25600	11	11	784 ± 521	3,5 ± 2,2	119 ± 49	2,3 ± 2,2	280 ± 230
Étude AGAL-016-01 : Étude ouverte chez des enfants atteints de la maladie de Fabry – même cohorte, poids : 28-66 kg										
1,0 mg/kg	tous les 14 jours×24	208	0	1	8-9	344 ± 307	2,2 ± 1,9	86 ± 27	5,8 ± 4,6	1097 ± 912
		111	0-3200	12	15	1007 ± 688	4,9 ± 2,4	130 ± 41	1,6 ± 1,2	292 ± 185
		108	0-6400	24	9-10	1238 ± 547	7,1 ± 4,3	151 ± 59	1,1 ± 0,8	247 ± 145

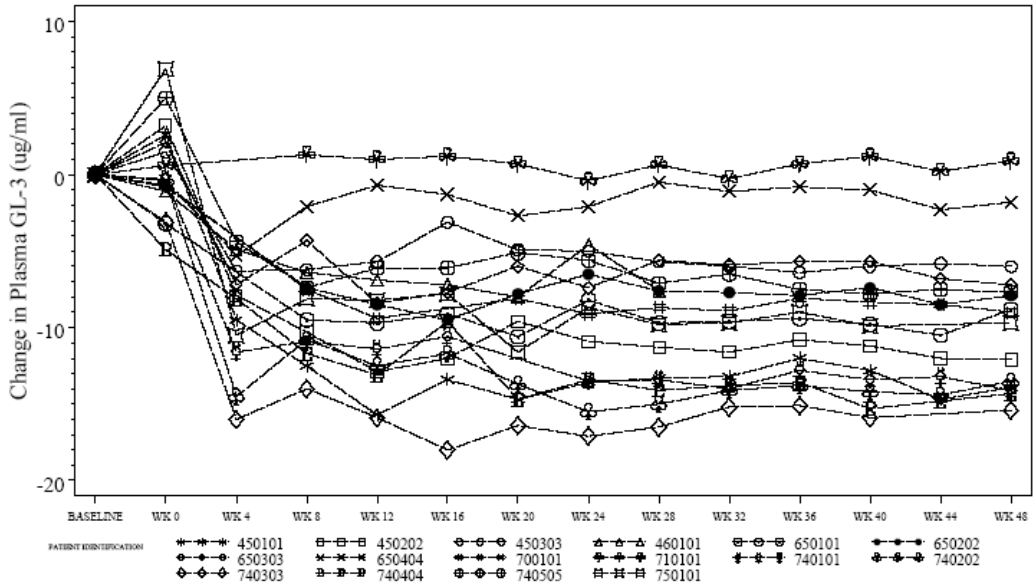
Les données rapportées correspondent à la moyenne ± l'écart type, sauf lorsqu'une marge est indiquée.
*Vss = volume de distribution à l'équilibre
N = Nombre de patients
ND = Non Disponible

Figure 1
Valeurs du GL-3 plasmatique des patients en fonction du temps



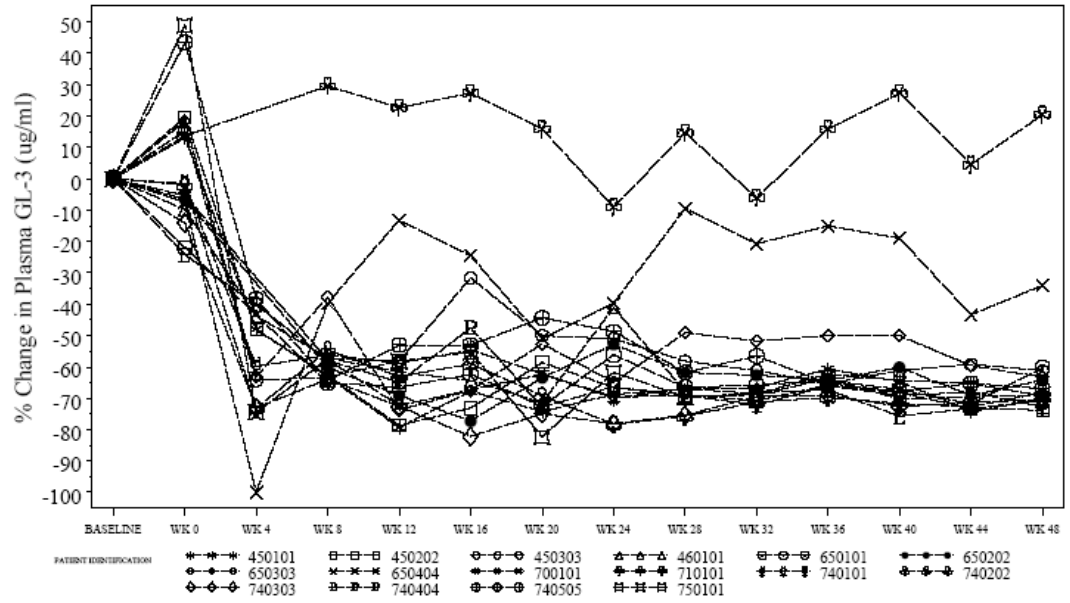
Note: Values below quantitation limit (BQL) are set to 0 for calculations.

Figure 2
Évolution du GL-3 plasmatique par rapport à la période avant traitement en fonction du temps



Note: Values below quantitation limit (BQL) are set to 0 for calculations.

Figure 3
Évolution (%) du GL-3 plasmatique par rapport à la période avant traitement en fonction du temps



Note: Values below quantitation limit (BQL) are set to 0 for calculations.

Figures 1, 2 et 3

BASELINE	AVANT TRAITEMENT
WK	SEMAINE
Note: Values below quantitation limit (BQL) are set to 0 for calculations	Remarque : à des fins de calcul, la valeur 0 est attribuée aux données inférieures au seuil de quantification

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver Fabrazyme® (agalsidase bêta) au réfrigérateur à une température allant de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). NE PAS UTILISER Fabrazyme® passé la date de péremption indiquée sur le flacon.

Utiliser immédiatement la solution de Fabrazyme® reconstituée. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. S'il est impossible de l'utiliser immédiatement, la solution reconstituée et diluée peut être conservée pendant au maximum 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Fabrazyme® (agalsidase bêta), poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse, est offert sous forme de poudre ou de pain lyophilisé stérile et apyrogène, de couleur blanche à blanc cassé.

La composition quantitative du médicament lyophilisé s'établit comme suit :

- Flacon de 35 mg : Chaque flacon contient 37 mg (quantité totale) d'agalsidase bêta (pour une dose extractible de 35 mg/flacon), 222 mg de mannitol, 20,4 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté et 59,2 mg de phosphate de sodium dibasique heptahydraté.
- Flacon de 5 mg : Chaque flacon contient 5,5 mg (quantité totale) d'agalsidase bêta (pour une dose extractible de 5 mg/flacon), 33 mg de mannitol, 3,0 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté et 8,8 mg de phosphate de sodium dibasique heptahydraté.

Fabrazyme® ne contient aucun agent de conservation.

Les flacons de 35 mg de Fabrazyme® sont à usage unique, en verre clair de type 1, et d'une capacité de 20 mL (cm^3). Ils sont munis d'un bouchon de butyle siliconé, d'un opercule d'aluminium et d'un capuchon à charnière en plastique mauve. Les flacons de 5 mg de Fabrazyme® sont à usage unique, en verre clair de type 1, et d'une capacité de 5 mL (cm^3). Ils sont munis d'un bouchon de butyle siliconé, d'un opercule d'aluminium et d'un capuchon à charnière en plastique gris.

Emballages de 1, de 5 et de 10 flacons. Certains emballages peuvent ne pas être commercialisés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : agalsidase bêta (r-hαGAL)

Nom chimique : α-galactosidase A humaine recombinante

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$

Poids moléculaire : environ 100 kD

Formule développée :

Séquence des acides aminés de l'α-galactosidase A humaine recombinante

```
1                   11                  21                  31
LDNGL ARTPT   MGWLH   WERFM   CNLDC   QEEPD   SCISE   KLFME
41                  51                  61                  71
MAELM VSEGW       KDAGY EYLCI DDCWM   APQRD   SEGRL   QADPQ
81                  91                  101                 111
RFPHG IRQLA       NYVHS KGLKL GIYAD   VGNKT   CAGFP   GSFGY
121                 131                 141                 151
YDIDA QTFAD       WGVDL LKFDG CYCDS   LENLA   DGYKH   MSLAL
161                 171                 181                 191
NRTGR SIVYS       CEWPL YMWPF QKPNY   TEIRQ   YCNHW   RNFAD
201                 211                 221                 231
IDDSW KSIKS       ILDWT SFNQE RIVDV   AGPGG   WNDPD   MLVIG
241                 251                 261                 271
NFGLS WNQQV       TQMAL WAIMA APLFM   SNDLR   HISPQ   AKALL
281                 291                 301                 311
QDKDV IAINQ       DPLGK QGYQL RQGDN   FEVWE   RPLSG   LAWAV
321                 331                 341                 351
AMINR QEIGG       PRSYT IAVAS LGKGV   ACNPA   CFITQ   LLPVK
361                 371                 381                 391
RKLGF YEWTS       RLRSH INPTG TVLLQ   LENTM   QMSLK   DLL
```

Propriétés physicochimiques :

L' α-galactosidase A humaine recombinante est un homodimère sans liaison covalente, de masse moléculaire d'environ 100 kD, comportant 2 sous-unités de quelque 51 kD chacune. L'ADN complémentaire (ADNc) pleine longueur de chaque sous-unité code pour un polypeptide de 429 acides aminés, alors que la sous-unité mature est un polypeptide de 398 acides aminés. Chaque monomère compte 3 sites de N-glycosylation sur les asparagines 108, 161 et 184. La masse théorique du peptide s'élève à 45 349 daltons (excluant la masse des chaînes d'hydrate de carbone).

Solubilité : soluble dans l'eau

Caractéristiques du produit

Fabrazyme®, poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse, est offert sous forme de poudre ou de pain lyophilisé stérile et apyrogène, de couleur blanche à blanc cassé. La poudre lyophilisée est reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, USP, aux fins de son administration par voie intraveineuse.

Inactivation virale

L'innocuité virale de Fabrazyme® est confirmée à la fois par la sélection et la qualification des fournisseurs, l'analyse des matières premières, les études de caractérisation des banques de cellules, la validation de la capacité du processus de purification d'éliminer et d'inactiver les virus, et les essais habituels en cours de fabrication.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
FB9702-01 Essai de phase I/II	Essai ouvert de détermination de dose sans répartition aléatoire	Fabrazyme® (α-galactosidase A humaine recombinante) à raison de 0,3, de 1,0 ou de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines ou encore de 1,0 ou de 3,0 mg/kg tous les 2 jours	Patients atteints de la maladie de Fabry (n = 15)	34,4 ans (18-45)	15 H 0 F
AGAL-1-002-98 Essai de phase III	Essai comparatif avec placebo et groupes parallèles mené à double insu après répartition aléatoire	Fabrazyme® (α-galactosidase A humaine recombinante) à raison de 1,0 mg/kg OU placebo toutes les 2 semaines pendant 5 mois (20 semaines), pour un total de 11 perfusions	Patients atteints de la maladie de Fabry (n = 58)	30,2 ans (16-48)	56 H 2 F
AGAL-005-99 Essai complémentaire de phase III	Essai complémentaire ouvert (qui faisait suite à l'essai AGAL-1-002-98)	Fabrazyme® (α-galactosidase A humaine recombinante) à raison de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 54 mois	Patients atteints de la maladie de Fabry (n = 58)	Groupe traité à l'aide de Fabrazyme® seul : 33,0 ans (17-49) Groupe soumis au placebo puis à Fabrazyme® : 29,3 ans (18-62)	56 H 2 F
AGAL-007-99 Essai de transition de phase II mené au Japon	Essai ouvert	Fabrazyme® (r-hαGAL) à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 20 semaines	Patients atteints de la maladie de Fabry (n = 13)	26,0 ans (16-34)	13 H 0 F

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
AGAL-008-00 Essai à double insu	Essai comparatif avec placebo mené à double insu après répartition aléatoire, portant sur l'innocuité et l'efficacité	Fabrazyme® (α-galactosidase A humaine recombinante) à raison de 1 mg/kg OU placebo toutes les 2 semaines pendant au plus 35 mois	Patients atteints de la maladie de Fabry (n = 82)	45,9 ans (20-72)	72 H 10 F
AGAL-019-01	Essai multicentrique ouvert, portant sur l'innocuité	Fabrazyme® (α-galactosidase A humaine recombinante) à raison de 0,5 mg/kg. Après l'administration, avec succès, de deux premières perfusions par paliers, sans survenue de réactions liées aux perfusions modérées, sévères ou menaçant le pronostic vital, la dose a été augmentée à 1 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à la fin de l'étude, d'une durée maximale de 52 semaines.	Patients atteints de la maladie de Fabry (n = 6)	44,0 ans (27-67)	6 H
AGAL-016-01	Essai multicentrique ouvert	Fabrazyme® (α-galactosidase A humaine recombinante) à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant au plus 48 semaines	Enfants atteints de la maladie de Fabry (n = 16)	12,1 ans (8-16)	14 H 2 F

Résultats d'étude

L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® (agalsidase bêta) ont été évaluées dans le cadre de 7 études cliniques ayant réuni au total 184 hommes et femmes.

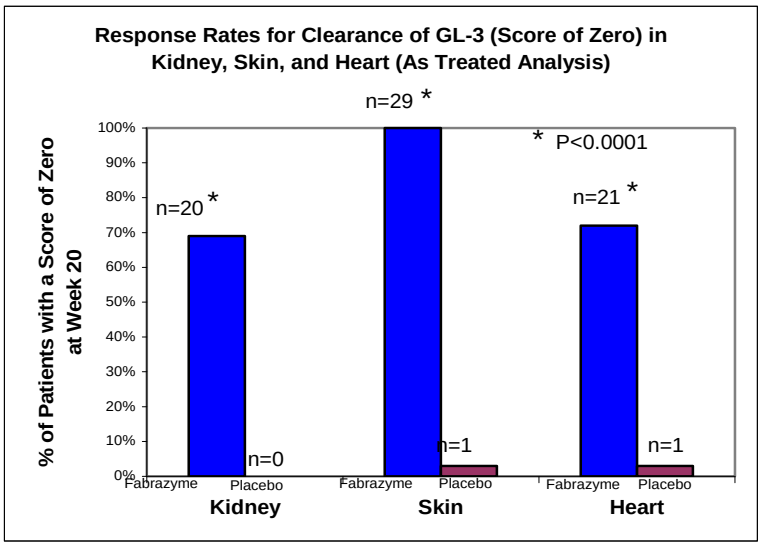
L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont fait l'objet d'une étude ouverte de détermination de la dose (FB9702-01) auprès de 15 patients évalués en fonction de 5 schémas posologiques, à savoir 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg à intervalles de 2 semaines, ou encore 1,0 ou 3,0 mg/kg à intervalles

de 2 jours. L'administration de Fabrazyme® a entraîné une réduction rapide et marquée des concentrations plasmatiques et tissulaires de GL-3 sur les plans biochimique et histologique, d'après les résultats obtenus par microscopie classique et électronique aux doses de 0,3, de 1,0 et de 3,0 mg/kg. Les patients ont fait état d'une diminution de la douleur, d'une augmentation de la capacité de transpirer et d'une meilleure qualité de vie. La dose de 1,0 mg/kg administrée à intervalles de 2 semaines s'est révélée la plus sûre et la plus efficace au terme de cette étude de détermination de la dose.

L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont aussi été évaluées dans le cadre d'une étude multinationale, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire (AGAL-1-002-98), menée auprès de 58 patients atteints de la maladie de Fabry (56 hommes et 2 femmes), âgés de 16 à 61 ans, soumis pour la première fois à un traitement enzymatique substitutif. Ces patients ont reçu Fabrazyme® à raison de 1,0 mg/kg ou un placebo, toutes les 2 semaines pendant 5 mois (20 semaines), pour un total de 11 perfusions. Le paramètre d'efficacité principal, soit l'élimination du GL-3 de l'endothélium vasculaire rénal, a été évalué au moyen de la microscopie classique et noté selon une échelle d'intensité des inclusions allant de 0 (normal à quasi-normal) à 3 (inclusions sévères). Les évaluations ont été réalisées à l'insu par un comité d'experts formé de 3 pathologistes, qui ont examiné en moyenne quelque 195 capillaires par prélèvement biopsique. Pour satisfaire au paramètre d'évaluation principal (score de 0), il fallait que plus de 50 % des capillaires interstitiels rénaux de chaque prélèvement obtiennent un score de 0, que moins de 5 % aient un score de 1, de 2 ou de 3, et que le reste ne montre aucun signe ou seulement des traces (un seul granule infime) de dépôt de GL-3.

20 des 29 patients (69 %) ayant reçu Fabrazyme® ont satisfait au paramètre principal d'efficacité rénale défini de façon prospective (score de 0) ($p < 0,0001$). En comparaison, aucun des sujets ayant reçu le placebo n'a satisfait à ce paramètre d'efficacité. Des résultats similaires ont été obtenus pour l'endothélium capillaire du cœur et de la peau (Figure 4).

Figure 4 :



Response rates for Clearance of GL-3 (Score of Zero) in Kidney, Skin, and Heart (as Treated Analysis) n=29	Taux de réponse d'après l'élimination du GL-3 (score de 0) dans le rein, la peau et le cœur (analyse sous traitement) n = 29
% of Patients with a score of Zero at Week 20	% des patients ayant obtenu un score de 0 après 20 semaines
n=20 n=0 n=1 p<0.0001	n = 20 n = 0 n = 1 *p* < 0,0001
Kidney Skin Heart	Rein Peau Cœur

En général, les réactions indésirables ont été sensiblement les mêmes d'un groupe de traitement à l'autre, à l'exception des frissons (52 contre 14 %), de la fièvre (48 contre 17 %) et des douleurs osseuses (21 contre 0 %), qui ont été plus fréquents dans le groupe Fabrazyme®. Les douleurs osseuses signalées étaient toutes d'intensité légère ou modérée, sans lien aucun avec le traitement ni avec la perfusion. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté.

L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont été examinées plus à fond dans le cadre d'un essai complémentaire, ouvert et multicentrique, contrôlé par placebo (AGAL-005-99), au cours duquel Fabrazyme® a été administré aux 58 patients initiaux, à raison de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 54 mois supplémentaires. Après 6 mois de traitement, le GL-3 avait été éliminé de l'endothélium vasculaire du rein (score de 0) chez l'ensemble des patients qui avaient antérieurement reçu un placebo ($p < 0{,}001$). Six mois après le début de l'étude complémentaire

ouverte, 96, 80 et 96 % des patients soumis à une biopsie avaient atteint ou maintenu un score de 0, comme en témoignait l'absence de GL-3 dans l'endothélium vasculaire du rein, du cœur et de la peau, respectivement. Par ailleurs, une analyse histologique rétrospective portant sur d'autres types de cellules rénales (> 3 000 évaluations individuelles) a confirmé l'élimination du GL-3 dans les cellules mésangiales, l'endothélium capillaire glomérulaire, les cellules interstitielles et l'endothélium non capillaire, ainsi qu'une réduction des concentrations de GL-3 dans les types de cellule présentant la charge de substrat la plus importante (cellules des muscles lisses vasculaires, épithélium tubulaire et podocytes). 44 des 58 patients sont parvenus au terme des 54 mois de l'étude complémentaire ouverte (AGAL-005-99). Le suivi de 36 de ces 44 patients comprenait une biopsie de la peau, qui a révélé une élimination durable du GL-3 dans l'endothélium capillaire de la peau chez 31 d'entre eux. Des biopsies cardiaques et rénales pratiquées au cours du suivi chez seulement 8 des 44 patients ont révélé une élimination durable du GL-3 dans l'endothélium capillaire du rein chez les 8 patients et du cœur chez 6 patients. Les concentrations plasmatiques moyennes de GL-3 étaient redescendues à des valeurs normales (≤ 7,03 µg/mL) et sont restées normales après au plus 60 mois de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours de l'étude complémentaire ouverte chez les patients traités par Fabrazyme® durant au plus 60 mois restaient liés à la perfusion. Le nombre de patients victimes de ce type de réactions a toutefois diminué au fil du temps. Les effets indésirables graves considérés comme liés à Fabrazyme® étaient aussi liés principalement à la perfusion (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des améliorations ont également été constatées à l'égard d'autres paramètres d'efficacité. Ainsi, un soulagement de la douleur étayé par le questionnaire abrégé de McGill a été observé au cours des 5 premiers mois de l'étude comparative avec placebo et menée à double insu (AGAL-1-002-98), tant dans le groupe placebo que dans le groupe Fabrazyme®. Ce soulagement a persisté tout au long du traitement d'au plus 60 mois dans l'étude complémentaire ouverte (AGAL-005-99). Des améliorations ont également été signalées sur le plan de la qualité de vie (questionnaire SF-36). La fonction rénale, mesurée d'après la filtration glomérulaire et les concentrations de créatinine sérique, est demeurée stable et normale chez la majorité des patients jusqu'à concurrence de 60 mois. Cela dit, l'effet du traitement par Fabrazyme® sur la fonction rénale a été limité chez certains patients atteints de néphropathie au stade avancé. Les concentrations plasmatiques moyennes de GL-3 sont revenues à la normale en moins de 3 mois par suite de l'instauration du traitement et y sont demeurées pendant au plus 60 mois.

L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont par ailleurs fait l'objet d'une étude ouverte (AGAL-007-99) auprès de 13 Japonais, à qui on a administré Fabrazyme® à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 20 semaines. Les résultats de cette étude ouverte s'apparentent à ceux de l'étude à double insu contrôlée par placebo (AGAL-1-002-98).

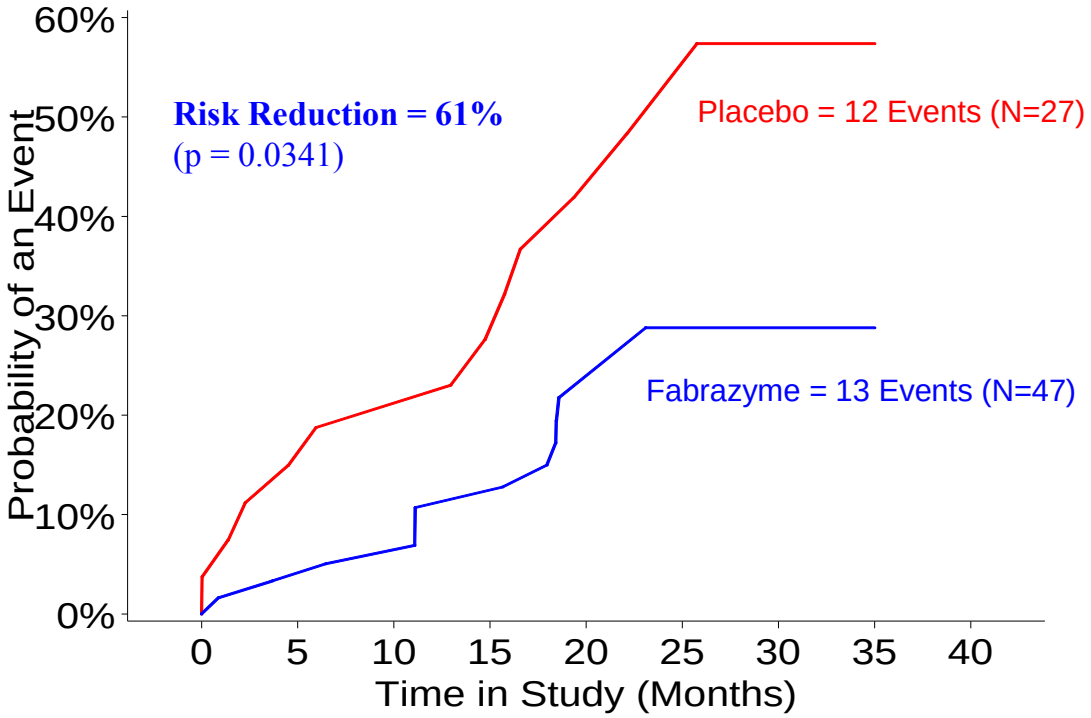
L'innocuité et l'efficacité clinique de Fabrazyme® ont également été évaluées dans le cadre de l'étude comparative avec placebo (AGAL-008-00) menée à double insu après répartition

aléatoire (dans une proportion de 2 pour 1) chez 82 patients atteints de la maladie de Fabry (72 hommes et 10 femmes). Ces patients ont reçu 1,0 mg/kg de Fabrazyme® ou un placebo toutes les 2 semaines pendant tout au plus 35 mois. Le paramètre d'efficacité principal était le temps écoulé avant une évolution cliniquement significative des manifestations rénales, cardiaques et vasculaires cérébrales combinées et/ou la mort, et a été évalué d'après un test logarithmique par rangs comparant les groupes Fabrazyme® et placebo. Parmi les 82 patients admis à l'étude, 13 (42 %) dans le groupe placebo et 14 (27 %) dans le groupe Fabrazyme® ont satisfait au paramètre clinique prédéfini (évolution des symptômes cliniques).

Une forte tendance en faveur de Fabrazyme® a été observée au sein de la population en intention de traiter, comme en faisait foi la réduction de 43 % (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,57, intervalle de confiance [IC] = 0,27 – 1,22; p = 0,1449) du paramètre d'évaluation principal (évolution des manifestations rénales, cardiaques ou vasculaires cérébrales de la maladie, ou encore mort). Cette tendance favorable et constante a été notée pour l'ensemble des composantes rénales, cardiaques et vasculaires cérébrales du paramètre d'évaluation principal. Une réduction de 46 % du risque a par ailleurs été constatée au sein de la population traitée selon le protocole (RRI = 0,54; IC à 95 % = 0,25 – 1,19, p = 0,1229).

Pour corriger le déséquilibre enregistré au départ au chapitre de la protéinurie entre les groupes Fabrazyme® et placebo, une analyse fondée sur le modèle de régression des hasards proportionnels de Cox utilisant le groupe de traitement et la protéinurie initiale comme covariables a été effectuée. Cette analyse a révélé une réduction de 53 % du risque au sein de la population en intention de traiter (risque relatif [RR] = 0,47; IC à 95 % = 0,21 – 1,03, p = 0,0577). Pour ce qui est de la population traitée selon le protocole (n = 74), l'administration de Fabrazyme® s'est traduite par une réduction de 61 % du risque (RR = 0,39; IC à 95 % = 0,16 – 0,93, p = 0,0341) (consulter la Figure 5).

Figure 5
Probabilité calculée de survenue du paramètre principal corrigée en fonction de la protéinurie : population traitée selon le protocole



Probability of an Event	Probabilité d'une manifestation
Time in Study (Months)	Durée de l'étude (en mois)
Risk Reduction = 61% (p = 0.0341)	Réduction du risque = 61 % (*p* = 0,0341)
Placebo = 12 Events (N=27)	Placebo = 12 manifestations (N = 27)
Fabrazyme® = 13 Events (N=47)	Fabrazyme® = 13 manifestations (N = 47)

Dans le premier quartile (25 %), le temps écoulé avant la première manifestation clinique s'est établi à 18,59 mois dans le groupe Fabrazyme® et à 14,74 mois dans le groupe placebo.

Les résultats de cette étude contrôlée par placebo (AGAL-008-00) et menée à double insu démontrent que l'administration de Fabrazyme® à raison de 1 mg/kg ralentit l'évolution clinique de la maladie de Fabry dont témoignent les manifestations rénales, cardiaques et vasculaires cérébrales. Si les bienfaits du traitement ont été attestés chez des patients atteints à des degrés divers, ils ont été les plus marqués chez les patients dont les troubles rénaux étaient moins importants au départ.

La protéinurie est un facteur de risque indépendant d'évolution de la maladie de Fabry sur les plans rénal, cardiovasculaire et vasculaire cérébral.

L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® ont été évaluées au cours d'une étude ouverte, multicentrique, internationale et non comparative (AGAL-016-01), portant sur l'innocuité et les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'administration de 1 mg/kg de Fabrazyme® toutes les 2 semaines pendant au plus 48 semaines, chez 16 enfants (14 garçons et 2 filles) âgés de 8 à 16 ans lors du traitement initial. Avant le traitement, les 14 garçons présentaient une élévation des taux plasmatiques de GL-3 (c'est-à-dire des taux supérieurs à 7,03 µg/mL), tandis que ces taux étaient normaux chez les 2 patientes. Avant le traitement, les biopsies cutanées de 12 des 14 patients, mais d'aucune patiente, présentaient des inclusions de GL-3 dans l'endothélium capillaire. Après 24 et 48 semaines sous traitement, les concentrations plasmatiques de GL-3 étaient redevenues normales chez les 14 garçons. Après 24 semaines sous traitement, les 12 garçons qui présentaient des inclusions de GL-3 dans l'endothélium capillaire avant le traitement ont obtenu un score d'inclusion de 0. Les taux de GL-3 plasmatique des 2 patientes sont restés normaux jusqu'à la 48e semaine de l'étude. Cette étude n'a révélé rien d'inquiétant quant à l'innocuité chez l'enfant, et le profil d'innocuité et d'efficacité général du traitement avec Fabrazyme® chez l'enfant s'est avéré correspondre aux observations faites chez l'adulte.

L'innocuité de Fabrazyme® a été évaluée lors d'une étude ouverte de réintroduction (AGAL-019-01) chez des patients ayant obtenu un résultat positif au test cutané de Fabrazyme® ou au test de dépistage des anticorps IgE spécifiques de Fabrazyme®. Dans cette étude, 6 patients adultes de sexe masculin ayant rencontré des réactions liées aux perfusions multiples ou récurrentes pendant les précédents essais cliniques avec Fabrazyme®, ont bénéficié d'une réintroduction de Fabrazyme® par l'administration de perfusions par paliers, pendant au plus 52 semaines de traitement (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité et réintroduction**). Les deux administrations initiales de réintroduction de Fabrazyme® étaient dosées à 0,5 mg/kg par semaine pour une vitesse de 0,01 mg/min pendant les 30 premières minutes (1/25e de la vitesse de perfusion maximale recommandée). La vitesse de perfusion a ensuite été doublée toutes les 30 minutes, suivant la tolérance du patient, pendant toute la durée de la perfusion, jusqu'à atteindre une vitesse maximale de 0,25 mg/min. Si la perfusion était bien tolérée par le patient, la dose était augmentée à 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines (dose habituellement recommandée), et la vitesse de perfusion était augmentée par lent titrage à la hausse (voir la rubrique **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Quatre des six patients traités lors de cette étude ouverte de réintroduction (AGAL-019-01) ont reçu le traitement à l'étude pendant au moins 26 semaines, et deux patients ont cessé prématurément de prendre le traitement, en raison de réactions récurrentes aux perfusions (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité et réintroduction**). Suite à un retrait volontaire de l'étude, l'un de ces patients a été mis sous traitement avec une

forme de Fabrazyme® disponible à la vente.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou de cardiopathie ischémique sévères qui nécessitent l'administration de bêta-bloquants n'ont pas participé à l'essai.

Douze femmes au total ont pris part aux études cliniques, dont 10 ont reçu Fabrazyme® (2 durant l'étude à double insu contrôlée par placebo [AGAL-1-002-98] et l'étude complémentaire ouverte [AGAL-005-99], et 8 durant l'étude à double insu contrôlée par placebo [AGAL-008-00]). Deux fillettes de 11 ans atteintes de la maladie de Fabry ont également été évaluées lors d'une étude ouverte chez l'enfant (AGAL-016-01) (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants**). Au cours de l'étude comparative avec placebo menée à double insu après répartition aléatoire (AGAL-008-00), les hommes et les femmes semblaient présenter un risque similaire de manifestations en vertu du paramètre principal, si on se fie à leur protéinurie initiale. Malgré des données limitées quant à l'innocuité et à l'efficacité de Fabrazyme® chez les patientes de ces études cliniques, rien n'indique que la réponse clinique à Fabrazyme® diffère entre les hommes et les femmes (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions à la perfusion** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets du médicament observés au cours des essais cliniques**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Une série d'études ont été menées pour évaluer les effets de Fabrazyme® sur les concentrations plasmatiques et tissulaires de GL-3 après inactivation de l'α-galactosidase A chez des souris 129/Sv. Une étude d'innocuité portant sur les effets d'une dose unique et de doses multiples a par ailleurs été menée chez des beagles.

Les études réalisées après inactivation de l'α-galactosidase A chez des souris 129/Sv ont montré que l'administration intraveineuse de Fabrazyme® aux concentrations qui devront être utilisées en clinique (1,0 mg/kg) a permis de réduire le taux de GL-3. Une réduction significative du taux de GL-3 a en effet été observée à toutes les doses évaluées, suivant la durée du traitement et la dose administrée. Les réductions étaient plus marquées dans le foie, le cœur et la rate. Des doses cumulatives de Fabrazyme® allant de 0,5 à 0,6 mg/kg ont éliminé complètement le GL-3 du foie après 1 ou 2 jours, alors que des doses cumulatives de 5 et 6 mg/kg ont été nécessaires pour obtenir un même résultat au niveau du cœur et de la rate. Aucun effet indésirable n'a été décelé sur le plan pharmacodynamique. Ces études corroborent l'hypothèse selon laquelle l'administration intraveineuse de Fabrazyme® a un effet sur l'accumulation et la déplétion de GL-3 dans les tissus, et confirment les caractères biochimiques en faveur de l'emploi de Fabrazyme® à titre de traitement substitutif. Ces études montrent aussi que la dose proposée en clinique (1,0 mg/kg) se situe dans le bon ordre de grandeur pour entraîner une baisse des concentrations de GL-3.

Une étude a été menée pour évaluer les effets sur la fonction cardiaque de l'α-galactosidase A humaine recombinante administrée sous forme de bolus intraveineux unique chez des beagles. Les doses étudiées s'établissaient à 0, 3, 9 et 27 mg/kg. Les doses de 3 et de 9 mg/kg n'ont eu aucun effet sur la fonction cardiaque de ces chiens. Cinq chiens sur 6 ayant reçu l'α-galactosidase A humaine recombinante à la dose de 27 mg/kg ont toutefois souffert d'hypotension passagère. La fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la pression veineuse centrale n'ont pas été affectées de façon significative.

Les autres études pharmacologiques (non cliniques) portant sur l'emploi de Fabrazyme® n'ont révélé rien d'inquiétant quant à l'innocuité du produit administré à la dose de 1,0 mg/kg par voie intraveineuse.

TOXICOLOGIE

D'après les données précliniques tirées des études sur l'innocuité pharmacologique et la toxicité d'une dose unique et de doses répétées, Fabrazyme® ne représenterait aucun danger particulier pour l'être humain. Selon les études de reproduction menées chez le rat (à des doses pouvant dépasser jusqu'à 30 fois la dose recommandée chez l'être humain), rien n'indique que Fabrazyme® (agalsidase bêta) nuit à la fertilité ou cause quelque préjudice que ce soit au fœtus.

RÉFÉRENCES

Banikazemi M, et al. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146(2): 77–86.

Beutler E, Kuhl W. Purification and Properties of Human α-galactosidases. *Journal of Biological Chemistry* 1972; 247: 7195-7200.

Bishop D, Sweeley C. Affinity Purification of α-galactosidase A from Human Spleen, Placenta, and Plasma with Elimination of Pyrogen Contamination. *Journal of Biological Chemistry* 1981; 256: 1307-1316.

Dean K, Sweeley C. Studies on Human Liver α-galctosidases. I. Purification of α-Galactosidase A and its Enzymatic Properties and Glycolipid and Oligosaccharide Substrates. *Journal of Biological Chemistry* 1979; 254: 9994-10000.

Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α-galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: Chapter 150: 3733-3774.

Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α-galactosidase A Replacement Therapy In Fabry=s Disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 9-16.

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A Phase 1/2 Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetic, Substrate Clearance, and Safety Studies. *American Journal of Human Genetics* 2001; 68: 711 - 722.

Kusiak J, Quirk J, Brady R. Purification and Properties of the Two Major Isozymes of α-galactosidase from Human Placenta. *Journal of Biological Chemistry* 1978; 253: 184-190.

MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical Manifestations and Impact of Disease in a Cohort of 98 Hemizygous Males. *Journal of Medical Genetics* 2001; 750-760.

MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical Manifestations and Impact of Disease in a Cohort of 60 Obligate Carrier Females. *Journal of Medical Genetics* 2001; 769-775.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Fabrazyme®
Agalsidase bêta

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Fabrazyme® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Fabrazyme®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
Fabrazyme® sert à traiter les patients chez qui un diagnostic de maladie de Fabry a été confirmé. Fabrazyme® abaisse les concentrations de globotriaosylcéramide (GL-3), une substance lipidique, et ralentit l'évolution de la maladie de Fabry dans les reins, le cœur et le cerveau.

L'innocuité et l'efficacité de Fabrazyme® n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 8 ans.

Les effets de ce médicament :
La maladie de Fabry est un trouble génétique qui se caractérise par une activité réduite ou nulle de l'α-galactosidase (une enzyme qui dégrade les lipides complexes [gras]). Si vous souffrez de la maladie de Fabry, le GL-3 n'est pas éliminé des cellules de votre organisme et s'accumule dans les parois des vaisseaux sanguins de vos organes. Fabrazyme® est une forme d'α-galactosidase humaine produite au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. Fabrazyme® peut contribuer à traiter certains des symptômes de la maladie de Fabry en se substituant à l'enzyme déficiente.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas Fabrazyme® si une réaction allergique à l'agalsidase bêta ou à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans sa composition a déjà mis votre vie en jeu.

L'ingrédient médicinal : Agalsidase bêta

Les ingrédients non médicinaux importants :
Mannitol, phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie 1 de la monographie.

La présentation :
Fabrazyme® est offert sous forme de poudre sèche stérile pour perfusion intraveineuse.
Chaque flacon de 20 mL de Fabrazyme® contient 35 mg (capuchon mauve) ou 5 mg (capuchon gris) d'agalsidase.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Comme c'est le cas avec toute substance de ce type, des réactions allergiques sévères, y compris potentiellement mortelles, ont été observées chez des patients recevant Fabrazyme.

Mises en garde et précautions importantes :
Comme c'est le cas avec toute substance protéique intraveineuse, des réactions allergiques sévères ont été observées chez des patients recevant des perfusions de Fabrazyme®. Les réactions étaient notamment le gonflement du visage, de la bouche et de la gorge, la respiration sifflante, l'hypotension, l'urticaire, la difficulté à avaler, l'exanthème, l'essoufflement, les bouffées vasomotrices, la gêne thoracique, les démangeaisons et la congestion nasale. Les interventions réalisées étaient notamment la réanimation cardio-respiratoire, l'oxygénation, l'administration de fluides par un cathéter veineux (en intraveineuse), l'hospitalisation et l'administration d'adrénaline, de bêta-adrénergiques pour faciliter la respiration, et de stéroïdes. En raison du risque de réactions allergiques sévères, des mesures de soutien médical adéquates doivent pouvoir être rapidement mises en place lorsqu'on administre Fabrazyme®.

On s'attend que la plupart des patients suivant un traitement enzymatique substitutif développent des anticorps contre le médicament utilisé. Si vous développez des anticorps contre l'agalsidase bêta, vous risquez davantage d'éprouver des effets secondaires de nature allergique (voir la rubrique **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**). Ces anticorps, dont le taux diminuera au fil du temps, ne nuiront vraisemblablement pas à l'efficacité de Fabrazyme®.

Si vous faites une réaction allergique après l'administration de Fabrazyme®, communiquez immédiatement avec votre médecin. Celui-ci pourra tenter d'atténuer certains des effets secondaires en diminuant la vitesse de perfusion et/ou en vous administrant d'autres médicaments (antihistaminiques, ibuprofène, paracétamol et/ou corticostéroïdes) pour aider à diminuer certains de ces symptômes. Si aucun autre incident ne survient lors des perfusions subséquentes, on pourra envisager d'augmenter graduellement la vitesse de perfusion et de réduire la médication qui vous est administrée au préalable.

En cas de réaction allergique grave ou menaçant votre vie, votre médecin pourrait interrompre sur-le-champ l'administration de Fabrazyme® et instaurer un traitement approprié.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Fabrazyme® si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique grave ou menaçant votre existence après avoir reçu Fabrazyme®;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions. Si vous prenez d'autres médicaments, veuillez en informer votre médecin, étant donné le risque que ceux-ci entravent le captage de l'agalsidase bêta. Fabrazyme® ne doit pas être administré avec certains médicaments, y compris la chloroquine, l'amiodarine, le benoquin ou la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'interaction avec l'activité du Fabrazyme®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :
La posologie recommandée de Fabrazyme® s'établit à 1,0 mg/kg de poids corporel, en perfusion intraveineuse, toutes les 2 semaines.

Surdose :
Aucun cas de surdosage de Fabrazyme® n'a été rapporté. Lors des essais cliniques, les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 3,0 mg/kg de poids corporel.

Dose oubliée :
Si vous manquez une perfusion de Fabrazyme®, veuillez communiquer avec votre médecin. On ne doit pas doubler la dose subséquente pour compenser une dose oubliée ou partiellement administrée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Fabrazyme® peut avoir des effets secondaires. Les patients atteints de la maladie de Fabry à un stade avancé peuvent souffrir de problèmes cardiaques, susceptibles de leur faire courir un risque plus élevé de complications graves en raison de réactions à la perfusion. Ces patients doivent être surveillés étroitement pendant les perfusions de Fabrazyme®.

Au cours d'essais cliniques, les effets secondaires suivants ont été signalés relativement à Fabrazyme® par plus de 10 % des patients sur un total de 134 patients traités pendant un minimum d'une perfusion jusqu'à un maximum de 5 ans : frissons, sensation de changement de température, écoulement nasal ou allergies saisonnières, fièvre, maux de tête, tremblements, nausées, douleur dans les extrémités, enflure des extrémités, vomissements, hypertension artérielle (haute pression), douleur musculaire et essoufflement. Ces effets secondaires étaient pour la plupart d'intensité légère ou modérée.

Environ la moitié des patients traités par la dose de 1 mg/kg ressentaient au début des effets secondaires liés au médicament le jour de la perfusion. Après au plus 2 années de traitement, moins de 37 % des patients avaient des réactions associées à la perfusion, lesquelles se limitaient, la plupart du temps, à de la fièvre et des frissons. Les autres symptômes incluaient des réactions pseudo-allergiques s'accompagnant des manifestations suivantes, qui étaient d'intensité légère à modérée : essoufflement, sensation de serrement de la gorge, oppression thoracique, difficultés à respirer, rougeurs du visage, démangeaisons, écoulement nasal ou allergies saisonnières, respiration rapide et/ou sifflante, enflure du visage, des lèvres et de la gorge, symptômes cardiaques ou vasculaires (y compris hypertension artérielle [haute pression], hypotension artérielle [basse pression], accélération du rythme cardiaque et palpitations), symptômes touchant l'estomac et les intestins (incluant douleur abdominale, nausées et vomissements), douleur liée à la perfusion (incluant douleur dans les extrémités et les muscles) et maux de tête.

Depuis la commercialisation de Fabrazyme®, les effets secondaires observés ont notamment été : la douleur articulaire, la faiblesse, les rougeurs cutanées, la sudation excessive, l'augmentation de la production de larmes, la diminution de sensation dans la bouche, les palpitations, les sensations de chaleur ou de froid, la fatigue (le manque d'énergie), la douleur musculo-squelettique (muscles et os), le gonflement, l'écoulement nasal et la diminution de l'oxygénation. Étant donné que Fabrazyme® est administré dans une veine (en intraveineuse), certains patients ont présenté des réactions au point d'administration de Fabrazyme®. Un cas de réaction cutanée causée par l'inflammation des petits vaisseaux sanguins de la peau a été rapporté.

Un petit nombre de patients a présenté des réactions allergiques, qui ont été considérées dans certains comme potentiellement létales. Les signes et symptômes des réactions allergiques possibles sont notamment le gonflement localisé rapide, souvent de la bouche et de la gorge, l'urticaire, la difficulté à respirer et l'hypotension.

Si vous présentez une telle réaction par suite de l'administration de Fabrazyme®, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Un traitement préalable à l'aide d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes peut contribuer à remédier aux réactions associées à la perfusion. Une réduction de la vitesse de perfusion doit aussi être envisagée.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Fabrazyme®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Fabrazyme® doit être gardé au réfrigérateur (de 2 à 8 °C), hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas l'utiliser passé la date d'expiration indiquée sur le flacon.

Comme Fabrazyme® ne contient aucun agent de conservation, la solution reconstituée doit être utilisée sans tarder.

Le registre de la maladie de Fabry, parrainé par la société Genzyme, vise à mieux faire comprendre la variabilité et l'évolution de la maladie de Fabry, et à faciliter le suivi et l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de Fabrazyme®. Vous êtes donc invité à l'enrichir. Pour obtenir des renseignements à ce sujet, visitez le site www.lsdregistry.net (en anglais) ou composez le 1-800-745-4447. Si vous êtes intéressé à y participer, communiquez avec votre médecin, car lui seul peut vous y inscrire.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments par le biais du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

Par Internet : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-fra.php
par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
par courrier (étiquette préaffranchie) : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
AL 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Pour toute information concernant la prise en charge de l'effet secondaire, veuillez communiquer avec votre praticien avant d'informer Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne formule aucun conseil médical.

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de santé, à l'adresse : http://www.genzyme.ca
ou en communiquant avec le promoteur, Genzyme Canada Inc., au : 1-877-220-8918

Genzyme Canada Inc. a rédigé ce dépliant

Date de révision : 07 avril 2011

Fabrazyme® est une marque commerciale déposée de Genzyme Corporation